

Α/Α 12. «ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΕ ΔΙΑΓΟΝΙΔΙΑΚΟ ΖΩΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ»

Νικόλαος Ζαρκαδούλας, Νοσηλεύτης, MSc, PhD(a)
επί Νοσηλευτικής Ειδικότητας: Δημόσια Υγεία- Κοινωνική
Νοσηλευτική, Γ.Ν. Αγρίνιου.

Επιβλέπων: Κόντζογλου Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γενικής
Χειρουργικής.

ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ:

- Η ενδομητρίωση συνιστά μία αυτοάνοση αρχή, ορμονοεξαρτώμενη νόσο στην οποία κύτταρα που ομοιάζουν με τα κύτταρα του ενδομητρίου αναπτύσσονται εκτός της ενδομητρικής κοιλότητας.
- Αν και η παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη, φαίνεται ότι παρουσιάζει ανοσολογική, γενετική και ορμονική συμβολή και χαρακτηρίζεται από ανώμαλη έκφραση φλεγμονωδών παραγόντων.
- Ωστόσο, όσο παραμένουν αδιευκρίνιστοι οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νόσου, η θεραπεία της ενδομητρίωσης θα παραμένει μερικώς αποτελεσματική, γεγονός το οποίο αντικατοπτρίζεται στα υψηλά ποσοστά επανεμφάνισης της νόσου.
- Η φλεγμονή συνιστά μια κομβική διαδικασία στην ενδομητρίωση, καθώς φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την παθογένεια και με την κλινική εκδήλωσή της νόσου, στην αναδιαμόρφωση γειτονικών ιστών, στην ίνωση, στην εμφύτευση των έκτοπων βλαβών και τελικά την υπογονιμότητα

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ:

- Τα τελευταία χρόνια, πολλαπλές ερευνητικές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι τα μόρια PPARs αποτελούν τις πιθανές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές της ενδομητρίωσης.
- Οι **PPARs** είναι πρωτεΐνες ανήκουν σε μια υπερ-οικογένεια ορμονικών υποδοχέων που ελέγχονται από πολλαπλασιαστές υπεροξεισωματίου και η λειτουργία του σχετίζεται άμεσα με την φλεγμονώδη διεργασία στον ανθρώπινο οργανισμό.
- Πολυάριθμες πειραματικές μελέτες καθώς και κλινικές δοκιμές, υποδεικνύουν ότι η δράση των μορίων στην παθοφυσιολογία και τη θεραπεία αντίστοιχα της νόσου διαμεσολαβείται μέσω άμεσης επίδρασης στην διεργασία της νεοαγγείωσης των ενδομητριωσικών αλλοιώσεων.

ΣΚΟΠΟΣ:

- Η αξιολόγηση της επίδρασης των μορίων PPAR-α στην παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης.
- Συγκεκριμένα επιλέχθηκε η διεξαγωγή έρευνας σε πληθυσμό ποντικών με ανεπάρκεια γονιδίου PPAR-α, με στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης αυτής της, στην ιστολογική και παθολογοανατομική ανάλυση των χειρουργικά εξαχθέντων ενδομητριωσικών αλλοιώσεων.

ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΑ PPARs-α

- Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί και χαρακτηριστεί τρεις υποτύποι PPAR: PPAR-α, PPAR-β/δ, και PPAR-γ, οι οποίοι εκφράζονται σε διαφορετικούς ιστούς.
- Διαφορετικοί υποτύποι PPAR έχει αποδειχθεί ότι παίζουν κρίσιμο ρόλο σε σημαντικές ασθένειες και καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η αθηροσκλήρωση, ο καρκίνος, η γονιμότητα και πρωτίστως η φλεγμονώδης διεργασία.
- Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, ο πρωτεϊνικός υποδοχέας PPAR-α εκφράζεται κυρίως σε ιστούς του σώματος που απαιτούν υψηλή ενέργεια όπως οι σκελετικοί μύες, η καρδιά, το ήπαρ και ο καφές λιπώδης ιστός.
- Σημαντική έκφραση του PPAR-α εμφανίζεται επίσης στα εγγύς σωληνάρια του νεφρού, στον εντερικό βλεννογόνο, στα επινεφρίδια και στους περισσότερους τύπους κυττάρων που υπάρχουν στο αγγείο, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECs), των λείων μυϊκών κυττάρων και των μονοκυττάρων/μακροφάγων.

Λειτουργίες	Μηχανισμοί
Μεταβολισμός και ρύθμιση των λιπιδίων (185, 186-188)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Προαγωγή της β-οξειδωσης 2. Κάθαρση τριγλυκεριδίων ορού και αύξηση HDL 3. Επαγωγή ηπατικής λιπογένεσης
Ρύθμιση γλυκόζης (189)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μείωση της απόρριψης γλυκόζης (στους σκελετικούς μυς) 2. Βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη 3. Αναστολή της αερόβιας γλυκόλυσης (στα καρκινικά κύτταρα)
Ρύθμιση αμινοξέων (188)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μείωση του ρυθμού μεταβολισμού αμινοξέων ως μέρος της απόκρισης της πείνας
Ρύθμιση της φλεγμονής (162, 185, 190)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μείωση της γονιδιακής έκφρασης των φλεγμονωδών κυτοκινών, π.χ., IκB, IL-6, TNFα 2. Μείωση των οδών AP-1 και NF-κB 3. Αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών α ή τον υποδοχέα οιστρογόνου
Καρδιαγγειακό όφελος (191)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ενεργοποίηση ενδοθηλιακής συνθάσης μονοξειδίου του αζώτου (eNOS)
Επίδραση κατά του όγκου (185, 186, 189, 192-205)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αναστολή της αγγειογένεσης 2. Προτεραιότητα του FAO στη γλυκόλυση και διαταραχή της ισορροπίας του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων για την αναστολή της παραγωγής ATP . ενδοκανναβινοειδών . _
Επίδραση υπέρ της ογκογένεσης	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα και έκφραση του προτύπου CPT1A *

Σχήμα 2: Λειτουργίες και μηχανισμοί δράσης των μορίων PPAR-α.

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ & PPARs-α

- Διεθνείς μελέτες υποστηρίζουν ότι η συνδυαστική ενεργοποίηση των μορίων PPAR-α και PPAR-γ μαζί με την ρεσβερατρόλη, δύναται να μειώσει σημαντικά το μέγεθος των ενδομητριωσικών αλλοιώσεων, όπως φάνηκε σε πειραματικά μοντέλα in vivo.
- Το παρόν φαίνεται να οφείλεται σε ελλιπείς δόμικες αλλοιώσεις, όπως υποστηρίζεται και από προηγούμενες μελέτες που υποδεικνύουν την ύπαρξη αλλοιωμένου προφίλ λιπιδίων στις εστίες της ενδομητρίωσης.
- Επιπλέον, η έρευνα στον τομέα της ογκολογίας έχει δείξει ότι η χορήγηση αγωνιστών PPAR-α, παρεμβαίνοντας στη διεργασία της φλεγμονής, περιορίζει την νεο-αγγειογένεση, μέσω της αύξησης της έκφρασης αντι-αγγειογενετικών μορίων.
- Σε πειράματα σε ποντικούς φάνηκε ότι η ανεπάρκεια του μορίου PPAR-α σχετίζεται άμεσα με μειωμένη ανάπτυξη του όγκου.

(Pergialiotis et al., 2022; Frountzas et al., 2021; Chen et al., 2020)

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:

- Συνολικά, 24 θηλυκά ποντίκια εντάχθηκαν στην παρούσα μελέτη, 12 C57Bl/6 και 12 B6/129S4-PPAR α tm1Gonz/J.
- Το μέσο βάρος τους κατά την έναρξη του πειράματος ήταν 214gr και 208gr αντίστοιχα ($p=.280$).
- Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν επίσης συγκρίσιμος.
- Όλα τα ζώα υποβλήθηκαν στην προκαθορισμένη διαδικασία (χειρουργική επέμβαση πρόκλησης ενδομητρίωσης) την ίδια ημέρα και υποβλήθηκαν σε ευθανασία 15 ημέρες αργότερα.
- Τα ιστοτεμάχια τα οποία λήφθηκαν μετά από την παρασκευή των ποντικών, σταθεροποιήθηκαν και διατηρήθηκαν σε διάλυμα φορμαλδεΐδης 10%, και ενσωματώθηκαν σε μπλοκ παραφίνης και κόπηκαν σε τμήματα 4 μ m με μικροτόμο. Η ιστοπαθολογική εξέταση διεξήχθη τυφλά από δύο παθολογοανατόμους σε διαφορετικό εργαστήριο. Εφαρμόστηκε τυπική χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης και ανοσοϊστοχημεία CD-31 και CD-34 για την αξιολόγηση της ποσότητας νέο-αγγείωσης στοχεύοντας στην ανέρευση ενδοθηλιακών κυττάρων.
- Στατιστική ανάλυση με SPSS 25.0

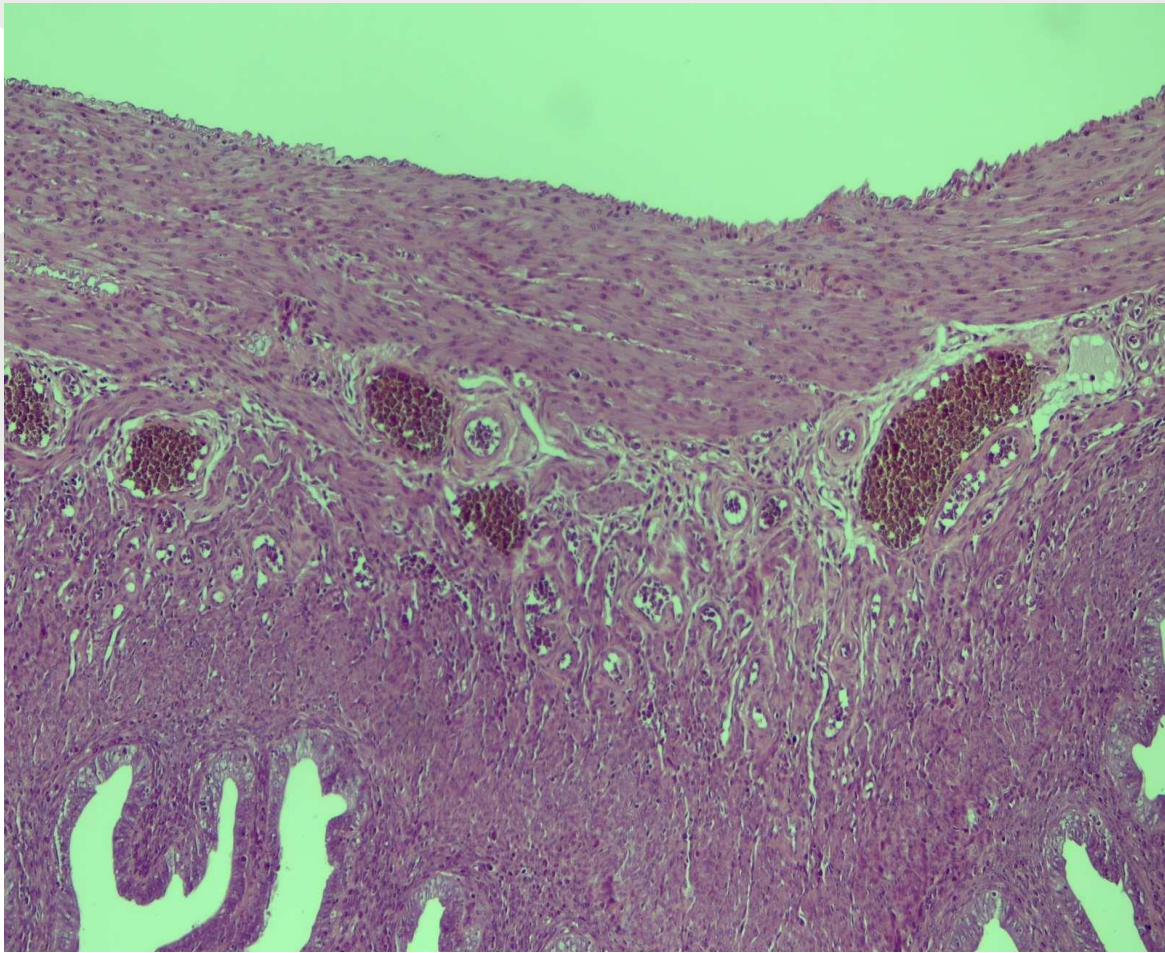
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

	C57BL/6	129S4-PPAR α ^{tm1Gonz/J}	p-Value
Neovascularization			
0	0	3	0.034
+1	0	2	
+2	2	3	
+3	5	2	
+4	3	0	
Endometriotic crypts			
0	0	0	0.059
+1	1	4	
+2	2	3	
+3	4	2	
+4	3	1	
Collagen content			
0	0	3	0.136
+1	2	3	
+2	3	3	
+3	1	1	
+4	4	0	
Fibroblast activity			
0	2	2	0.022
+1	4	0	
+2	4	3	
+3	0	4	
+4	0	1	
Inflammation			
0	2	0	0.101
+1	4	2	
+2	4	3	
+3	0	3	
+4	0	2	

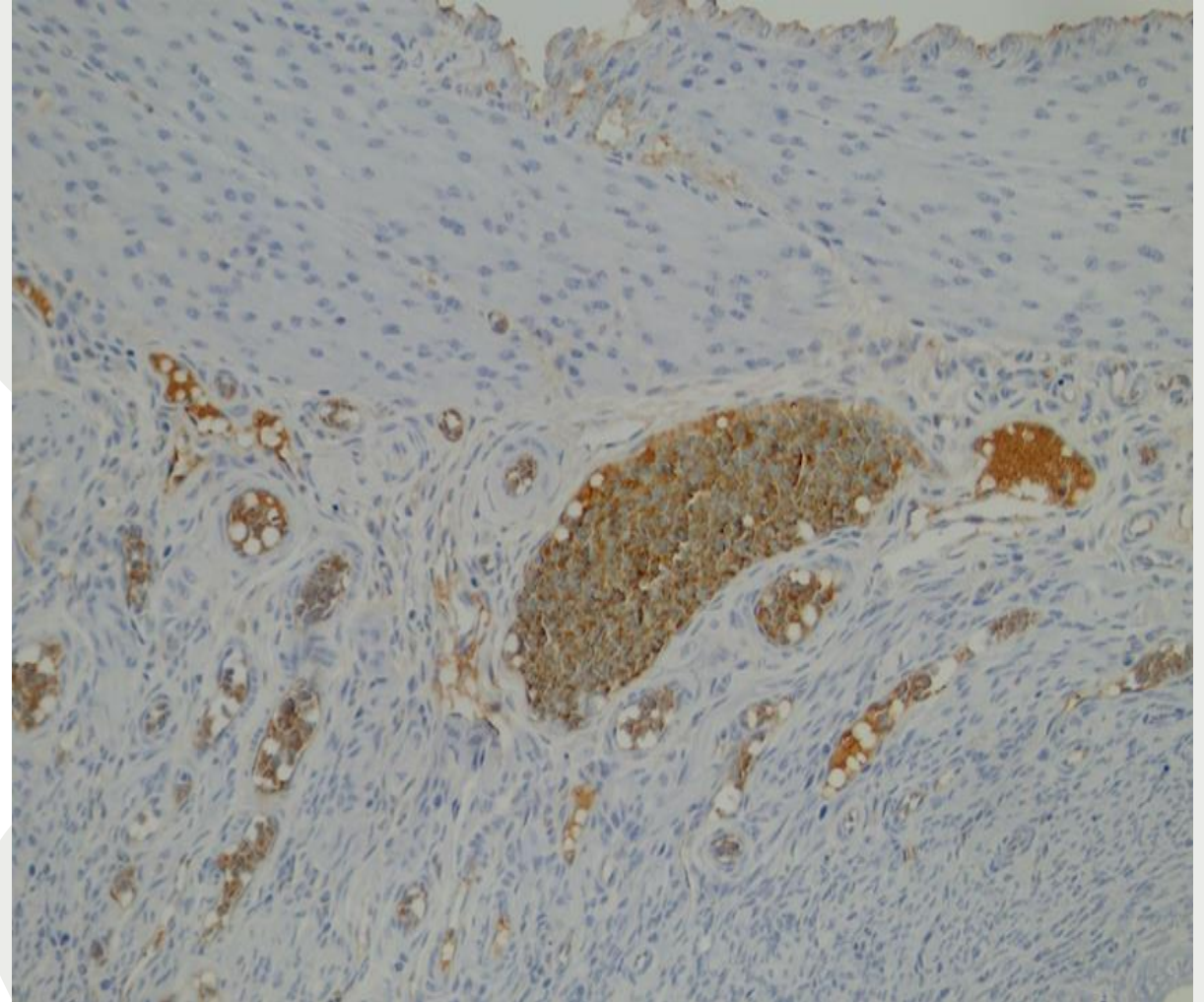
Πίνακας 1:

Παθολογοανατομική ανάλυση ενδομητριωσικών αλλοιώσεων μεταξύ των δύο ομάδων.

- κάθε μεταβλητή βαθμολογείται σε κλίμακα από 0-4.
- Οι μεταβλητές που αξιολογήθηκαν ήταν: α) νεοαγγείωση, β) ενδομητριωσικές αλλοιώσεις, γ) περιεκτικότητα σε κολλαγόνο, δ) ινοβλαστική δραστηριότητα και ε) φλεγμονή.



Σε χρώση H&E 20x μεγέθυνση, παρατηρείται
άφθονη αγγείωση σε ποντίκια C57BL/6.



Η ανοσοϊστοχημεία CD34 20x απεικονίζει
σημαντική νεο-αγγειογένεση στην ομάδα ελέγχου.

ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ:

- Τα ευρήματα της παρούσας διδακτορικής μελέτης υποδηλώνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ποντικών με ανεπάρκεια PPAR-άλφα και των ποντικών της ομάδας ελέγχου, οι οποίοι είχαν φυσιολογική λειτουργία του γονιδίου στην παθολογική ανάλυση ενδομητριωσικών εμφυτευμάτων.
- Συγκεκριμένα, τα ποντίκια με ανεπάρκεια PPAR-άλφα φαίνεται να μην έχουν την ικανότητα να παράγουν επαρκή και κατάλληλη αγγείωση για να διατηρήσουν την ίδια ποσότητα ενδομητριωσικών αλλοιώσεων στο σημείο εμφύτευσης, με τους ποντικούς της ομάδας ελέγχου.

- Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε ότι η βαρύτητα της φλεγμονής στο σημείο εμφύτευσης των ενδομητριωσικών αλλοιώσεων στους ποντικούς με ανεπάρκεια PPAR-άλφα, είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου. Η αυξημένη αυτή φλεγμονή ωστόσο, μπορεί να είναι αποτέλεσμα νέκρωσης ιστών λόγω της απουσίας κατάλληλης ποσότητας αγγείωσης.
- Η ποσότητα της ινοβλαστικής δραστηριότητας ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ελέγχου και παρόλο που η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο δεν έφτασε στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο διάστημα που επιλέχθηκε μεταξύ της αρχικής αυτοεμφύτευσης των κέρατων της μήτρας και της επανεγχείρησης, η οποία μπορεί να μην είναι αρκετή για να ολοκληρωθεί η διαδικασία σχηματισμού κολλαγόνου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

- Τα ευρήματα της διδακτορικής αυτής μελέτης υποστηρίζουν την άμεση συμβολή των PPAR-άλφα υποδοχέων στην παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης, δεδομένου ότι, το πειραματικό μοντέλο που παρουσιάζεται είναι απαλλαγμένο από πιθανές ιατρικές αλληλεπιδράσεις με έμμεσους μηχανισμούς που μπορεί να συνδέουν τους PPAR-άλφα ανταγωνιστές με την ενδομητρίωση.
- Μέχρι σήμερα, η κλινική έρευνα σε αυτόν τον τομέα παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη και η παρούσα πειραματική μελέτη μπορεί να χρησιμεύσει ως πιλότος για μελλοντικές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που θα πρέπει να αξιολογήσουν και να αναδείξουν νέους φαρμακολογικούς παράγοντες που μπορεί να βοηθήσουν στην αποφυγή των τρεχουσών θεραπευτικών (χειρουργικών και ορμονικών) μεθόδων που σχετίζονται με σημαντικές παρενέργειες.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!!